

Омаров Ю. А.¹, Сухинина Т. С.¹, Веселова Т. Н.¹, Шахнович Р. М.¹, Жукова Н. С.¹, Меркулова И. Н.¹, Певзнер Д. В.¹, Терновой С. К.^{1,2}, Староверов И. И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца

Компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография, КТА) позволяет неинвазивно визуализировать коронарные артерии (КА). Данный метод обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики коронарного атеросклероза. Однако стандартная КТА не позволяет оценить гемодинамическую значимость выявленных стенозов КА. Для этого требуются дополнительные функциональные тесты, направленные на выявление ишемии миокарда. Данный обзор освещает возможности клинического применения, ограничения, технические аспекты и перспективы комбинации КТ-ангиографии и перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца.

Ключевые слова Компьютерная томография; КТ-ангиография; перфузия миокарда; ишемическая болезнь сердца

Для цитирования Omarov Y. A., Sukhinina T. S., Veselova T. N., Shakhnovich R. M., Zhukova N. S., Merkulova I. N. et al. Possibilities of Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in the Diagnosis of Ischemic Heart Disease. *Kardiologia*. 2020;60(10):122–131. [Russian: Омаров Ю. А., Сухинина Т. С., Веселова Т. Н., Шахнович Р. М., Жукова Н. С., Меркулова И. Н. и др. Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(10):122–131]

Автор для переписки Омаров Юсуп Абакарович. E-mail: muga13@narod.ru

Диагностические возможности компьютерной томографии (КТ) в оценке состояния коронарного русла и выявлении атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) хорошо изучены. Многочисленные исследования продемонстрировали, что КТ-ангиография (КТА) КА имеет сопоставимую чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата при сравнении с коронарной ангиографией (КАГ) у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1–4]. У больных с верифицированным коронарным атеросклерозом важно оценить гемодинамическую значимость выявленных стенозов, т. е. выявить преходящую ишемию миокарда. С этой целью может использоваться перфузионная КТ (ПКТ) миокарда.

Патофизиологические особенности нарушений перфузии миокарда

В понимании патофизиологических процессов, происходящих при ИБС, большое значение имеют представления о коронарной микроциркуляции. В 1974 г. K. L. Gould и соавт. ввели понятие резерва коронарного кровотока (РКК) [5]. РКК определяется степенью увеличения миокардиального, или коронарного, потока выше своего исходного значения в ответ на фармакологическую гиперемию [6]. Другими словами, РКК – это отношение объема коронарного кровотока во время стресса к объему в покое. РКК взаимосвязан с понятием миокардиальной перфузии, отражающей коронарную микро-

циркуляцию, нарушения которой приводят к ишемии миокарда. Существуют инвазивные и неинвазивные методы исследования перфузии миокарда [6]. Перфузионная КТ – вариант неинвазивного метода.

Перфузия миокарда представляет собой строго регулируемый процесс, непосредственное влияние на который оказывают эндотелий, дистальное сосудистое русло и его сопротивление [7]. При атеросклеротическом поражении КА и возникновении стенозов адекватное кровоснабжение миокарда сохраняется за счет снижения дистального сосудистого сопротивления. В исследованиях было продемонстрировано, что стенозы должны превышать от 85 до 90% диаметра просвета сосуда, прежде чем произойдет значительное снижение кровотока в покое. Однако при стресс-тестах с вазодилататорами коронарный кровоток снижается при стенозе около 45% [7]. Вазодилатация приводит к увеличению кровотока в миокарде в 3–4 раза. Расширение артериол в субэпикардальных слоях миокарда сопровождается падением перфузионного давления на уровне стеноза и существенным снижением давления в дистальных отделах. Развивается синдром «вертикального обкрадывания» с гипоперфузией субэндокардиальных участков миокарда и развитием ишемии [8]. Такая гетерогенность кровотока при визуализации проявляется дефектами перфузии. Пробы с вазодилататорами (аденозином, регаденозоном и дипиридамолом) являются так называемыми прямыми стресс-тестами, исследующими РКК и перфузию миокарда [9]. Механизм действия «непрямых» тестов основан на уве-

личении потребности миокарда в кислороде, развивающейся при возрастании частоты сердечных сокращений (ЧСС). К ним относятся пробы с физической нагрузкой, введением высоких доз добутина (20–40 мг) и чреспищеводная электрокардиостимуляция. Восполнение возрастающей потребности миокарда в кислороде достигается увеличением кровотока за счет эндотелий-зависимого расширения дистального коронарного русла. При наличии гемодинамически значимых стенозов и дисфункции эндотелия у больных ИБС эти тесты также позволяют выявлять перфузионные нарушения с более высокой чувствительностью, чем вазодилатирующие препараты [9].

В классическом ишемическом каскаде перфузионные нарушения возникают перед метаболическими изменениями, нарушениями движений стенок желудочков, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и появлением симптомов. В ряде работ продемонстрирована более высокая чувствительность стресс-тестов, оценивающих перфузию миокарда, при сравнении с другими методами исследования, основанными на оценке сократимости миокарда и изменений на ЭКГ [10].

Стресс-агенты

При исследовании ПКТ используют фармакологические стресс-агенты, чаще всего агонисты аденозина, относящиеся к вазодилаторам, так называемым «прямым» стрессовым агентам [11].

Аденозин воздействует на аденозиновые рецепторы всех 4 подтипов: A1, A2A, A2B и A3. Его вводят в виде непрерывной инфузии в дозе 140 мкг/кг/мин как минимум в течение 2 мин, так как он имеет очень короткий период полураспада, составляющий несколько секунд. Дипиридамол вызывает вазодилатацию, ингибируя обратный захват аденозина, тем самым повышая его эндогенный уровень. По эффектам и механизмам он подобен аденозину. Дипиридамол также вводят с помощью инфузии, однако за счет более длительного периода полураспада, в отличие от аденозина, для прекращения его действия и купирования симптомов ишемии может потребоваться использование антагониста аденозиновых рецепторов – аминофиллина, поэтому дипиридамол используется реже [10, 12].

Регаденозон является селективным агонистом рецепторов A2A и поэтому имеет преимущество в использовании у пациентов с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких. Корректировка дозы на массу тела не производится. Благодаря более длительному периоду полувыведения регаденозон можно вводить однократно болюсно, при этом пиковая вазодилатация развивается через 2–4 мин [10, 12].

В настоящее время дипиридамол (раствор для инъекций), аденозин и регаденозон не зарегистрированы в Российской Федерации. Проводились эксперименталь-

ные исследования оценки перфузии миокарда с помощью КТ на фоне введения аденозинтрифосфата натрия (АТФ) [13], однако методика пока не нашла широкого применения. Также описано применение фармакологической пробы АТФ в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) миокарда [14].

Добутамин является агонистом адренергических рецепторов, главным образом бета₁-адренорецепторов. В низких дозах (5–10 мг/кг/мин) добутамин оказывает на миокард инотропное влияние и вызывает коронарную вазодилатацию. Инфузионное введение добутина в таких дозах используется при проведении тестов для выявления «жизнеспособного» миокарда. Высокие дозы добутина (20–40 мг/кг/мин) оказывают значительный положительный хронотропный эффект и приводят к системной вазодилатации. Стресс-тесты с введением больших доз добутина используются редко ввиду развития артефактов за счет высокой ЧСС [9, 12].

Протоколы проведения исследования

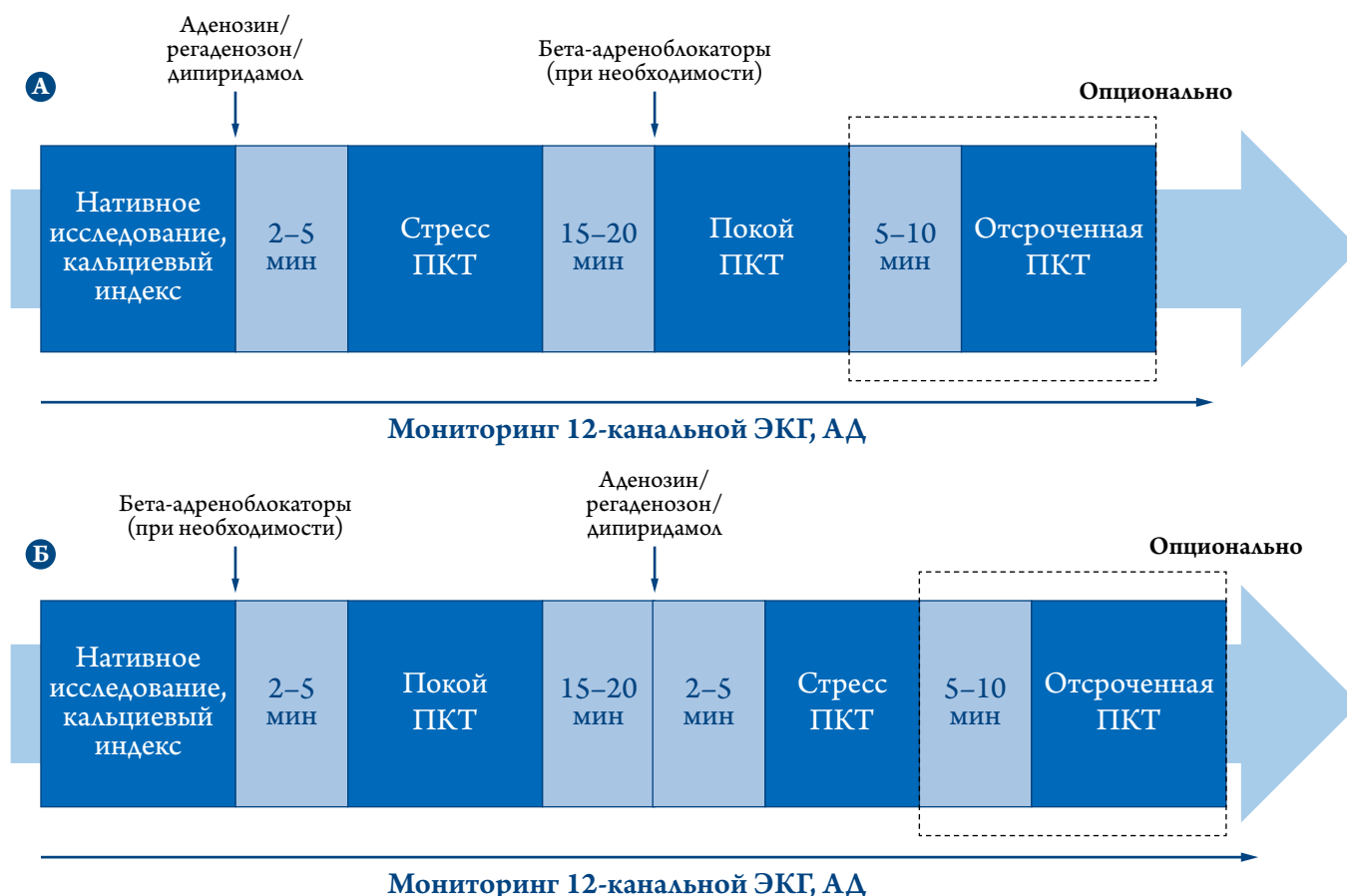
На практике используются два протокола проведения ПКТ, состоящего из двух фаз: фаза покоя и фаза стресса с внутривенным введением одного из фармакологических стресс-агентов, описанных ранее (рис. 1).

Протоколы различаются очередностью проведения фаз покоя и стресса. Интервал между проведением фаз составляет 15–20 мин. Анализ перфузии осуществляется после введения йодного контрастного препарата в каждую фазу путем визуализации миокарда левого желудочка (ЛЖ) во время первого прохождения болюса контрастного препарата. Однако необходимо помнить, что при анализе перфузии у больных с перенесенным инфарктом миокарда в зоне нежизнеспособного миокарда накапливается контрастный препарат (так называемый эффект «отсроченного контрастирования»), что может повлиять на оценку истинной зоны преходящей ишемии, вызывая ее «маскировку» [15].

Так, протокол покой/стресс применим для пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью ИБС. Отсутствие коронарного атеросклероза по данным КТА в покое позволяет исключить фазу стресса, а именно дополнительную лучевую нагрузку и введение йодсодержащего контрастного вещества.

Протокол стресс/покой имеет более высокую чувствительность в выявлении ишемии и больше применим для больных с высокой предтестовой вероятностью. Это позволяет достоверно дифференцировать зоны преходящей ишемии от зон нежизнеспособного миокарда. Кроме того, исследование перфузии во время стресса проводится на «чистом фоне», без приема бета-адреноблокаторов, что снижает вероятность недооценки ишемии. В свою очередь, во время проведения фазы покоя возможно при-

Рисунок 1. Протоколы проведения ПКТ: стресс/покой (А) и покой/стресс (Б)



ПКТ – перфузионная компьютерная томография.

менение бета-адреноблокаторов для купирования тахикардии и снижения вероятности возникновения артефактов при оценке КА [16].

Третья фаза исследования может быть использована в обоих протоколах для оценки «отсроченного контрастирования», т.е. для обнаружения зон постинфарктного кардиосклероза. Сканирование проводится приблизительно через 5–10 мин после завершения второй фазы. Однако ценность и необходимость такого подхода в настоящее время до конца не установлены, так как достоверная оценка возможна лишь при получении изображения хорошего качества, в отличие от того же исследования с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17].

Методы получения и оценки изображений

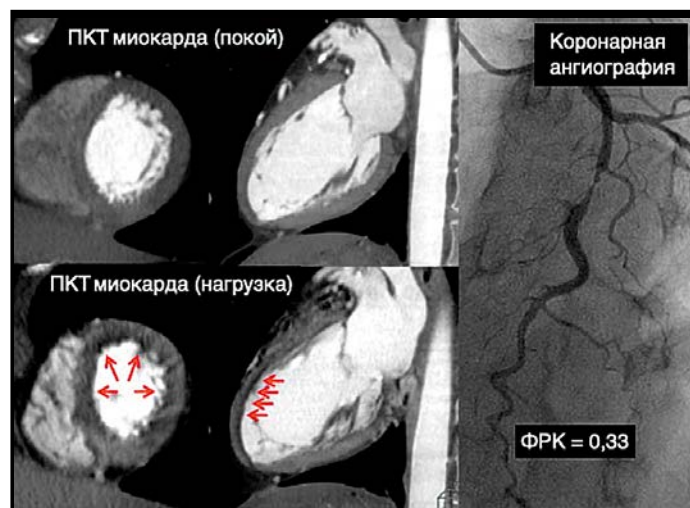
Впервые оценка перфузии миокарда с помощью КТ была выполнена еще в 80-х годах прошлого века [18–20], однако ввиду недостаточного тканевого разрешения томографов того времени данный метод не нашел клинического применения. С появлением томографов с 64-рядным детектором и более возобновился интерес к ПКТ [21–23]. В настоящее время существует два разных подхода к оценке перфузии миокарда: статическая и динамическая ПКТ.

Статическая ПКТ позволяет визуально и полуколичественно оценить изображения, охватывающие весь миокард ЛЖ, полученные во время пика прохождения через него йодсодержащего контрастного вещества (рис. 2, адаптировано по [24]).

Анализ изображений проводится так же, как при ОФЭКТ и перфузионной МРТ. Выявление дефекта перфузии миокарда при стресс-тесте, частично или полностью обратимого в покое, указывает на наличие преходящей ишемии и, наоборот, соответствующий дефект перфузии в покое указывает на наличие зоны некроза. Кроме того, для полуколичественной оценки может использоваться коэффициент трансмуральной перфузии (transmural perfusion ratio – TPR), который определяется как отношение изменения плотности одного сегмента субэндокарда к изменению плотности всего субэпикардального слоя. Данное соотношение обратно пропорционально степени стеноза в КА [25].

Динамическая ПКТ дает возможность провести более точную, количественную оценку перфузионных нарушений миокарда. Такая оценка основана на измерениях миокардиального кровотока (myocardial blood flow – MBF), его отношении к объему (myocardial blood volume – MBV) с помощью математических моделей, применимых

Рисунок 2. Статическая ПКТ миокарда и коронарная ангиография с измерением фракционного резерва кровотока



Женщина 55 лет с жалобами на боли в грудной клетке. ПКТ миокарда продемонстрировала на осевых и сагиттальных срезах обратимую нетрансмуральную ишемию передней, переднеперегородочной и переднебоковой стенок (красные стрелки). По данным КАГ в среднем сегменте передней нисходящей артерии выявлен критический стеноз, ФРК при измерении составил 0,33.

ПКТ – перфузионная компьютерная томография;
ФРК – фракционный резерв кровотока.

к кривым затухания во времени (time-attenuation curves – TACs) [26]. Сканирование начинается за 4–6 с до появления контрастного вещества в грудном отделе аорты и продолжается в течение 30 с. Анализируются изображения, полученные в систолу ЛЖ. Для исследования используют компьютерные томографы с 256-, 320-рядным детектором и двухэнергетические КТ. Однако у данного метода есть важный недостаток: относительно высокая лучевая нагрузка. Доза облучения при динамической ПКТ в разной степени зависит от многочисленных факторов, таких как индекс массы тела, сердечный выброс, ЧСС, тип используемого протокола КТ и непосредственно самого томографа. Анализ исследований показал, что лучевая нагрузка динамической ПКТ в среднем составляет 9,23 мЗв по сравнению с 5,93 мЗв для статической ПКТ [27]. Хотя в настоящее время есть сообщения, что при оптимизации протокола исследования и использовании последних технических улучшений возможно снижение лучевой нагрузки вплоть до 2,64 мЗв [12, 28]. К ограничениям метода стоит отнести необходимость продолжительной задержки дыхания, что может быть затруднено у пациентов с патологией дыхательной системы.

Сопоставление данных ПКТ миокарда с коронарной анатомией позволяет определить, соответствует ли дефект перфузии области, кровоснабжаемой исследуемым стенозом. Таким образом можно судить о его гемодинамической значимости. Кроме того, преходящие дефекты перфузии могут быть локализованы в зонах ар-

терий без гемодинамически значимого стеноза, что может свидетельствовать о дисфункции микрососудов и/или эндотелия [29].

Оценка диагностической точности ПКТ

Статическая ПКТ

А. Kurata и соавт. (2005) впервые оценили возможность выявления преходящей ишемии миокарда по данным перфузионной КТ с использованием фармакологического стресс-теста с АТФ [30]. В исследование включили 12 пациентов, сканирование проводили на компьютерном томографе с 16-рядным детектором. Несмотря на невысокое качество получаемых изображений, данный метод продемонстрировал хорошую сопоставимость результатов при сравнении с ОФЭКТ миокарда с нагрузочным тестом. Совпадение зон с дефектами перфузии миокарда по данным двух методов наблюдалось в 83% случаев.

Р. Т. George и соавт. (2006, 2007) в экспериментальных исследованиях оценивали различия региональной перфузии миокарда у собак на фоне инфузии аденозина [31, 32]. Эти исследования показали, что ПКТ с аденозиновым стресс-тестом позволяет провести визуальную и полуколичественную оценку перфузии миокарда при первом прохождении контрастного вещества. В дальнейшем возможности данного метода были подтверждены в клинических исследованиях. R. Blankstein и соавт. (2009) опубликовали работу об успешно проведенном исследовании с использованием двухэнергетической КТ (ДЭКТ) [33]. Двухэнергетический компьютерный томограф оснащен двумя источниками рентгеновского излучения и двумя детекторами, что улучшает временное разрешение. Такая конфигурация позволила обследовать пациентов с более высокой ЧСС. В исследование включали пациентов, которым предварительно проводились ОФЭКТ и КАГ. ПКТ с аденозиновым стресс-тестом позволила выявить дефекты перфузии миокарда с сопоставимой диагностической точностью ОФЭКТ. Позднее те же авторы [34] сообщили, что все параметры диагностической точности КТА КА в обнаружении гемодинамически значимых стенозов (за референтное значение были взяты стенозы $\geq 50\%$ по данным КАГ) увеличились после анализа ПКТ.

Р. Т. George и соавт. (2009) опубликовали работу, в которой оценивались анатомия КА и перфузия миокарда на фоне стресс-теста с аденозином на томографах с 64- и 256-рядным детектором [25]. В качестве референтных методик также выступили КАГ и ОФЭКТ. Пациентам с выявленными преходящими дефектами перфузии миокарда по данным ОФЭКТ были выполнены ПКТ с аденозиновым стресс-тестом и КТА КА на томографах с 64- или 256-рядным детектором, ряду больных впоследствии была проведена КАГ. Особенностью данного исследования являлась полуколичественная оцен-

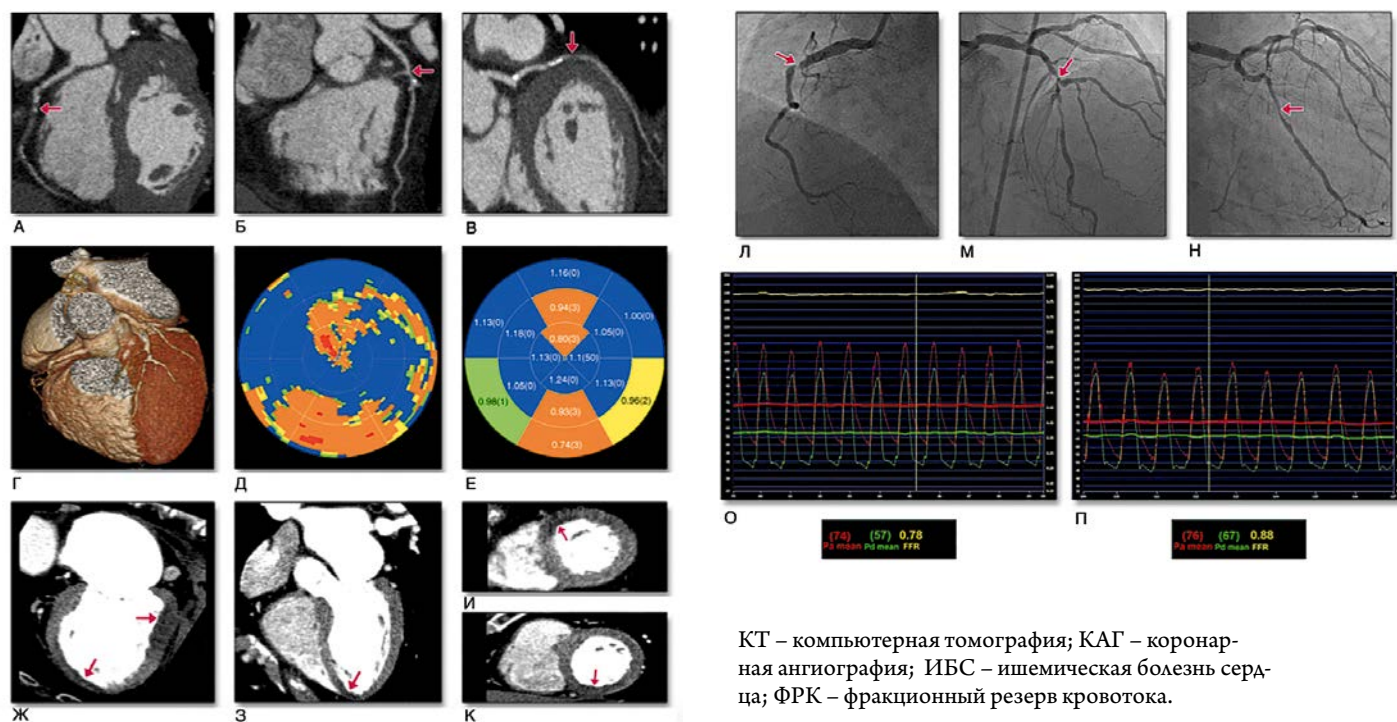
ка перфузии с помощью коэффициента трансмуральной перфузии. Комбинированный анализ (включая оба типа компьютерных томографов) показал, что чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, полученных при комбинации КТА КА и ПКТ для обнаружения стенозов, вызывающих нарушение перфузии, в сравнении с комбинацией КАГ и ОФЭКТ в качестве референтных методик составили 86, 92, 92 и 85% при проведении анализа по пациентам, и 79, 91, 75 и 92% при анализе по артериям/зонам кровоснабжения соответственно. Подобные результаты получили R. C. Suru и соавт. (2011), используя дипиридабол в качестве стресс-агента и коэффициент трансмуральной перфузии для полуколичественной оценки перфузии [35].

С появлением томографов с широким детектором (16 см) появилась возможность проводить исследование всей области сердца без движения стола при первом прохождении контрастного вещества. Впервые о возможностях томографа с 320-рядным детектором в оценке пер-

фузии миокарда сообщили B. S. Ko и соавт. (2012), используя фракционный резерв кровотока (ФРК) в качестве референтной методики [24]. ПКТ достоверно выявила 76% участков ишемии и 84% участков без ишемии. В случаях, когда результаты КТА КА и ПКТ были сопоставимы (стеноз $\geq 50\%$ и дефект перфузии или отсутствие дефекта перфузии и стеноз $\leq 50\%$), специфичность метода составила 98% в выявлении ишемии. Позднее те же авторы [36] оценили возможности комбинации КТА КА и ПКТ в диагностике у пациентов с подозрением на ИБС, также сравнивая результаты с ФРК. Перфузия миокарда оценивалась как визуально, так и с помощью коэффициента трансмуральной перфузии. Комбинация КТА КА и ПКТ позволила выявить гемодинамически значимые стенозы с точностью до 90%, а визуальная оценка перфузии обеспечила более выраженное преимущество в выявлении ФРК-значимых стенозов по сравнению с коэффициентом трансмуральной перфузии (рис. 3, адаптировано по [36]).

Цель исследования R. T. George и соавт. (2012) состояла в определении возможности томографа с 320-рядным

Рисунок 3. КТ-ангиография со статической перфузионной КТ миокарда и коронарная ангиография с измерением фракционного резерва кровотока, выполненные 69-летней женщине с подозрением на ИБС



КТ – компьютерная томография; КАГ – коронарная ангиография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФРК – фракционный резерв кровотока.

КТ-ангиография коронарных артерий выявила тяжелое стенотическое поражение (стрелки) передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) и хроническую окклюзию (стрелка) правой коронарной артерии (ПКА) (А–Г). На полярной диаграмме определяется умеренная ишемия (оранжевая зона) в задней стенке базального сегмента, передней и задней стенках среднего сегмента, передней стенке верхушечного сегмента и нормальная перфузия (синяя зона) в остальных стенках левого желудочка (Д). Трансмуральный коэффициент перфузии в зонах кровоснабжения ПНА, ПКА и ОА составил 0,82, 0,75 и 1,01 соответственно (Е). При визуальной оценке выявлены дефекты перфузии передней стенки среднего и верхушечного сегментов, которые указывали на ишемию в зоне кровоснабжения ПНА, а также дефекты в нижней стенке базального и среднего сегментов, распространяющиеся на нижнебоковую стенку базального сегмента, что указывало на ишемию в зоне кровоснабжения ПКА (Ж–К), дефекты перфузии указаны стрелками). КАГ подтвердила хроническую окклюзию (стрелка) ПКА, наличие стенозов (стрелки) в ПНА и ОА (Л–Н соответственно). Задняя нисходящая артерия и заднебоковые ветви заполняются ретроградно от ПНА и ОА соответственно. Значение ФРК составило 0,78 в ПНА, 0,88 в ОА (О, П).

детектором в выявлении дефектов перфузии миокарда с использованием ОФЭКТ в качестве сравнительной методики [37]. ПКТ с аденозиновым стресс-тестом была более точным предиктором ишемии миокарда, чем КТА КА, а их комбинация позволяла достоверно выявить гемодинамически значимые стенозы. Аналогичные результаты при оценке перфузии миокарда на томографе с 320-рядным детектором получили A. Nasis и соавт. (2013) [38].

Проведенные исследования послужили предпосылкой к многоцентровому международному исследованию CORE 320 (n=381) [39]. Дизайн исследования предполагал проведение КТА КА, ПКТ с аденозиновым стресс-тестом. ОФЭКТ и КАГ служили референтными методиками. Протокол КТА КА и ПКТ использовался по аналогии с ранее опубликованными работами, перфузия миокарда оценивалась визуально и полуколичественными методами. Гемодинамически значимый стеноз определялся как наличие $\geq 50\%$ стеноза в КА по данным количественной оценки КАГ с соответствующим дефектом перфузии по данным ОФЭКТ [40]. При проведении анализа по пациентам чувствительность КТА в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА составила 93%, специфичность – 54%, прогностическая ценность положительного результата – 55%, прогностическая ценность отрицательного результата – 93%. При комбинации методов КТА/ПКТ чувствительность составила 78%, специфичность – 73%, прогностическая ценность положительного результата – 64%, прогностическая ценность отрицательного результата – 85%. При анализе по артериям отмечалась та же тенденция: после комбинации методов чувствительность снизилась с 83 до 70%, однако специфичность увеличилась с 58 до 86%. Результаты были сопоставимы у пациентов с известной ИБС и без нее. Таким образом, исследование подтвердило, что использование КТА КА в комбинации с ПКТ осуществимо в клинической практике и имеет более высокую диагностическую ценность: специфичность и общая точность были выше, чем при использовании только КТА.

В другом рандомизированном многоцентровом исследовании ПКТ (n=110), выполненном R. C. Cury и соавт. (2015) [41] на 6 различных типах компьютерных томографов с использованием регаденозона в качестве стресс-агента, продемонстрирована высокая диагностическая точность ПКТ в сочетании с КТА в выявлении ишемии миокарда по сравнению с ОФЭКТ. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от очередности проведения исследований ПКТ и ОФЭКТ. Визуализация с помощью ПКТ повышала диагностическую точность КТА КА с 69 до 85% в основном за счет снижения частоты ложноположительных результатов КТА КА.

В мета-анализе (2016) [42], включающем 1188 пациентов в 19 исследованиях, показано, что результа-

ты, полученные при статической ПКТ, хорошо коррелируют с результатами ОФЭКТ и перфузионной МРТ со стресс-тестом в выявлении ишемии миокарда с чувствительностью и специфичностью 85 и 81% соответственно. При сравнении КТА и ее комбинации с ПКТ с использованием в качестве эталонных методов КАГ с ОФЭКТ или ФРК специфичность увеличилась с 62 до 84% без значительного снижения чувствительности. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе R. A. Takx и соавт. (2015) [43]. Авторы сообщили, что эффективность оценки визуализации перфузии со стресс-тестом методом КТ была сопоставима с эффективностью позитронно-эмиссионной томографии и МРТ, и существенно выше, чем при ОФЭКТ и эхокардиографии, при использовании КАГ с ФРК в качестве эталонного метода.

В исследовании G. Pontone и соавт. (2019) [44] сравнивалась комбинация методов КТА/КТ ФРК с КТА/ПКТ в оценке гемодинамической значимости стенозов у больных с клинической картиной стенокардии; при этом авторы использовали КАГ с измерением ФРК в качестве эталонного метода. В результате КТ ФРК и ПКТ улучшали диагностическую точность КТА в одинаковой степени.

Для обнаружения дефектов перфузии миокарда исследовались двухэнергетические компьютерные томографы. Первоначальные исследования B. Ruzsics и соавт. (2009) [45] показали, что оценка перфузии миокарда с использованием ДЭКТ обладает высокой диагностической точностью в обнаружении дефекта перфузии в покое при сопоставлении результатов с ОФЭКТ. S. M. Ko и соавт. (2011) [46] у 45 пациентов оценили точность перфузионной ДЭКТ в выявлении преходящей ишемии миокарда. Чувствительность и специфичность составили 89 и 78% соответственно при сравнении с перфузионной МРТ в качестве референтного метода. Позднее те же авторы [47] сообщили об увеличении диагностической точности в обнаружении гемодинамически значимых стенозов комбинации перфузионной ДЭКТ и КТА КА по сравнению с использованием только КТА у пациентов с подтвержденной ИБС. По данным C. N. De Cesso и соавт. (2014) [48], у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений значительно увеличивалась специфичность (от 33 до 67%) в обнаружении гемодинамически значимых стенозов в случае, если КТА КА дополняла перфузионная ДЭКТ. В других исследованиях [49, 50] обнаружена сопоставимая точность в обнаружении гемодинамически значимых стенозов при сравнении с КАГ и перфузионной МРТ. В исследовании S. M. Ko и соавт. (2017) [51] также оценили эффективность в диагностике гемодинамически значимых стенозов комбинации КТА КА и перфузионной ДЭКТ и подтвердили высокую точность метода.

Динамическая ПКТ миокарда

Первые экспериментальные работы, посвященные применению динамической КТ для оценки перфузии миокарда, показали перспективность данной методики, что впоследствии подтвердилось в клинических исследованиях. А. Н. Mahnken и соавт. (2010) [52] продемонстрировали способность динамической ПКТ миокарда обнаруживать дефекты перфузии у животных при гемодинамически значимых стенозах. Используя ДЭКТ, G. Bastarrika и соавт. (2010) [53] сравнили динамическую ПКТ с перфузионной МРТ у 10 пациентов. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составили 86, 98, 94 и 96% соответственно. К.-Т. Но и соавт. (2010) [54] сообщили, что динамическая ПКТ на фоне стресс-теста и в покое позволяет обнаружить дефект перфузии миокарда с хорошей диагностической точностью при сопоставлении с результатами ОФЭКТ. В многоцентровом исследовании F. G. Meinel и соавт. (2014) [55] проанализировали перфузию миокарда по всему объему ЛЖ у 146 пациентов, указав, что глобальная оценка перфузии миокарда имеет высокую диагностическую значимость при оценке многососудистого поражения КА. Схожие результаты получены J. L. Wichmann и соавт. (2016) [56]. В исследовании использовали полуавтоматическое программное обеспечение для оценки глобальной перфузии миокарда на фоне стресс-теста в сравнении с визуальной оценкой. Авторы сообщили о 100% чувствительности, специфичности и прогностической ценности отрицательного результата в выявлении трехсосудистого поражения КА с соответствующим дефектом перфузии. M. Lubbers и соавт. (2018) [57] в многоцентровом рандомизированном исследовании оценили эффективность и безопасность динамической ПКТ по сравнению с нагрузочным ЭКГ-тестом. Динамическая ПКТ оказалась эффективной альтернативой нагрузочному тесту: через 6 мес первичная конечная точка – частота выполнения КАГ без последующей реваскуляризации – была ниже в группе ПКТ, чем в группе нагрузочного стресс-теста. В недавно опубликованном исследовании Y. Li и соавт. (2019) [58] сравнивали динамическую ПКТ с основным на машинном обучении измерением КТ ФРК в выявлении гемодинамически значимых стенозов у больных со стабильной стенокардией. В качестве эталонного метода использовалась КАГ с измерением ФРК. Динамическая ПКТ миокарда с высокой точностью позволяла выявить гемодинамически значимые стенозы, а анализ миокардиального кровотока оказался более точен в выявлении ишемии, чем КТ ФРК: специфичность и диагностическая точность составили 93 и 68, 94 и 78% соответственно.

Обсуждение

Таким образом, при обнаружении атеросклеротического поражения КА методом КТА существуют различные варианты дальнейшего обследования больного и оценки гемодинамической значимости выявленных стенозов. Один из возможных вариантов – оценка перфузии миокарда с помощью КТ. Очевидным преимуществом такого подхода является возможность одномоментной оценки степени стенозов и их функциональной значимости, т. е. достоверная диагностика ИБС и определение показаний к инвазивному вмешательству. Растущее число клинических исследований демонстрирует высокую точность метода. Однако, несмотря на положительные результаты исследований, существуют ряд диагностических ограничений метода и необходимость его усовершенствования. Статическая ПКТ выявляет дефекты перфузии миокарда на основании различия контрастирования зон с ишемией и без ишемии. Так, при многососудистом поражении миокарда и снижении его глобальной сократимости может произойти недооценка гипоперфузии. Динамическая ПКТ, в свою очередь, за счет возможности количественной оценки перфузии миокарда позволяет глобально оценивать перфузию и выявлять микрососудистую дисфункцию. В настоящее время данная методика имеет существенные ограничения для широкого клинического применения из-за высокой лучевой нагрузки, хотя имеющиеся технические улучшения и различные варианты оптимизации протокола в перспективе могут решить эту проблему.

К недостаткам проведенных исследований следует отнести широкий спектр исследуемых групп больных и отсутствие стандартизации метода вследствие применения различных типов компьютерных томографов, протоколов исследования, алгоритмов анализа и параметров обработки изображений. Кроме того, ни одно крупное многоцентровое исследование не продемонстрировало положительное влияние использования ПКТ на течение и исход заболевания, а также экономическую выгоду применения этой методики по сравнению с другими функциональными тестами.

Следует также отметить, что явным ограничением возможности широкого применения такого подхода является недостаточное оснащение медицинских учреждений современными компьютерными томографами. Кроме того, использование большинства применяемых в мире агонистов аденозина в Российской Федерации невозможно ввиду отсутствия их регистрации. Дальнейшее изучение этой методики, использование других стрессовых агентов для проведения ПКТ могло бы способствовать ее более широкому применению.

Заключение

Проведенные клинические исследования показали, что комбинация КТ-ангиографии коронарных артерий с перфузионной КТ миокарда в рамках одного метода позволяет проводить морфологическую и функциональную оценку состояния коронарных артерий с высокой точностью. В частности, перфузионная КТ достоверно увеличивает специфичность и прогностическую ценность положительного результата КТ-ангиографии. Такой подход обладает широкими диагностическими возможностями: от выявления микрососудистой дисфункции до многососудистого поражения коронарного русла. Особенно актуальной комбинация методов представляется для принятия решения о необходимости проведения реваскуляризации. Динамическая ПКТ дает более точную, количественную оценку перфузии миокарда в сравнении со ста-

тической ПКТ, однако имеет более высокую лучевую нагрузку, ограничивающую ее применение. В перспективе акцент должен быть сделан на дальнейшие технические улучшения компьютерных томографов, обновление программного обеспечения для обработки изображений, оптимизации протоколов проведения исследования для повышения диагностической точности и снижения лучевой нагрузки перфузионной КТ. Также существует необходимость в проведении масштабных проспективных исследований для изучения влияния использования перфузионной КТ на клинические исходы по сравнению со стандартным обследованием.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Angiography Using 64-Slice Spiral Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):552–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.056
- Vanhoenacker PK, Heijenbroek-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W et al. Diagnostic Performance of Multidetector CT Angiography for Assessment of Coronary Artery Disease: Meta-analysis. *Radiology*. 2007;244(2):419–28. DOI: 10.1148/radiol.2442061218
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(22):2324–36. DOI: 10.1056/NEJMoa0806576
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1724–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031
- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *The American Journal of Cardiology*. 1974;33(1):87–94. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90743-7
- Adedji J, Toth GG, De Bruyne B. Invasive Measures of Myocardial Perfusion and Ischemia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;57(6):555–65. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.03.002
- Salerno M, Beller GA. Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):412–24. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.854893
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):415–37. DOI: 10.1093/ejehocard/jen175
- Botvinick EH. Current Methods of Pharmacologic Stress Testing and the Potential Advantages of New Agents. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2009;37(1):14–25. DOI: 10.2967/jnmt.108.057802
- Seitun S, Castiglione Morelli M, Budaj I, Boccalini S, Galletto Pregliasco A, Valbusa A et al. Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: A New Topic in Cardiology. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(2):188–200. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.018
- De Cecco CN, Varga-Szemes A, Meinel FG, Renker M, Schoepf UJ. Beyond Stenosis Detection: computed tomography approaches for determining the functional relevance of coronary artery disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2015;53(2):317–34. DOI: 10.1016/j.rcl.2014.11.009
- Seitun S, De Lorenzi C, Cademartiri F, Buscaglia A, Travaglio N, Balbi M et al. CT Myocardial Perfusion Imaging: A New Frontier in Cardiac Imaging. *BioMed Research International*. 2018;2018:7295460. DOI: 10.1155/2018/7295460
- Soboleva G.N., Gaman S.A., Ternovoy S.K., Shariya M.A., Karpova I.E., Karpov Yu.A. Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed tomography combined with adenosine triphosphate pharmacological test. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(3):273–8. [Russian: Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Шария М.А., Карпова И.Е., Карпов Ю.А. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2018;8(3):273–8]
- Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A. Adenosine triphosphate stress ^{99m}Tc-MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(2):91–6. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2013;53(2):91–6. PMID: 23548397]
- Cademartiri F, Seitun S, Clemente A, La Grutta L, Toia P, Runza G et al. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by computed tomography. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(2):129–50. DOI: 10.21037/cdt.2017.03.22
- Techasith T, Cury RC. Stress Myocardial CT Perfusion: an update and future perspective. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(8):905–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.04.017
- Wong DTL, Ko BS, Cameron JD, Leong DP, Leung MCH, Malaipan Y et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Combined Assessment Using Adenosine Stress Computed Tomography Perfusion + Computed Tomography Angiography With Transluminal Attenuation Gradient + Computed Tomography Angiography Against Invasive Fractional Flow Reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1904–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.557

18. Rumberger JA, Feiring AJ, Lipton MJ, Higgins CB, Ell SR, Marcus ML. Use of ultrafast computed tomography to quantitate regional myocardial perfusion: A preliminary report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;9(1):59–69. DOI: 10.1016/S0735-1097(87)80083-9
19. Bell MR, Lerman LO, Rumberger JA. Validation of minimally invasive measurement of myocardial perfusion using electron beam computed tomography and application in human volunteers. *Heart*. 1999;81(6):628–35. DOI: 10.1136/hrt.81.6.628
20. Rumberger JA, Bell MR. Measurement of Myocardial Perfusion and Cardiac Output Using Intravenous Injection Methods by Ultrafast (Cine) Computed Tomography. *Investigative Radiology*. 1992;27(Suppl 2):S40–6. DOI: 10.1097/00004424-199212002-00008
21. Rossi A, Merkus D, Klotz E, Mollet N, de Feyter PJ, Krestin GP. Stress Myocardial Perfusion: Imaging with Multidetector CT. *Radiology*. 2014;270(1):25–46. DOI: 10.1148/radiol.13112739
22. Zhivoglyadov D.I., Sharia M.A. Radiological examination in the evaluation of myocardial perfusion. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(4):59–66. [Russian: Живоглядов Д.И., Шария М.А. Лучевые методы оценки перфузии миокарда. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2014;4(4):59–66]
23. Veselova T.N., Ternovoi S.K. Informative value of multislice spiral computed tomography in identifying myocardial perfusion defect in patients with acute myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2013;85(4):16–21. [Russian: Веселова Т.Н., Терновой С.К. Информативность мультиспиральной компьютерной томографии в определении дефекта перфузии миокарда у больных острым инфарктом миокарда. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):16–21]
24. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasir A et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *European Heart Journal*. 2012;33(1):67–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr268
25. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang H-J, Bluemke DA et al. Adenosine Stress 64- and 256-Row Detector Computed Tomography Angiography and Perfusion Imaging: A Pilot Study Evaluating the Transmural Extent of Perfusion Abnormalities to Predict Atherosclerosis Causing Myocardial Ischemia. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):174–82. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813766
26. Caruso D, Eid M, Schoepf UJ, Jin KN, Varga-Szemes A, Tesche C et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging. *European Journal of Radiology*. 2016;85(10):1893–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.07.017
27. Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, Min JK. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(8):836–44. DOI: 10.1093/ehjci/jew044
28. Hubbard L, Ziemer B, Lipinski J, Sadeghi B, Javan H, Groves EM et al. Functional Assessment of Coronary Artery Disease Using Whole-Heart Dynamic Computed Tomographic Perfusion. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12):e005325. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005325
29. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;57(5):409–22. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.12.002
30. Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, Haraikawa T, Suzuki J, Shigematsu Y et al. Myocardial Perfusion Imaging Using Adenosine Triphosphate Stress Multi-Slice Spiral Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2005;69(5):550–7. DOI: 10.1253/circj.69.550
31. George RT, Silva C, Cordeiro MAS, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF et al. Multidetector Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging During Adenosine Stress. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):153–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.014
32. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JAC et al. Quantification of Myocardial Perfusion Using Dynamic 64-Detector Computed Tomography. *Investigative Radiology*. 2007;42(12):815–22. DOI: 10.1097/RLI.0b013e318124a884
33. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A et al. Adenosine-Induced Stress Myocardial Perfusion Imaging Using Dual-Source Cardiac Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(12):1072–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.014
34. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS et al. Incremental Value of Adenosine-induced Stress Myocardial Perfusion Imaging with Dual-Source CT at Cardiac CT Angiography. *Radiology*. 2010;254(2):410–9. DOI: 10.1148/radiol.09091014
35. Cury RC, Magalhães TA, Paladino AT, Shiozaki AA, Perini M, Senra T et al. Dipyrindamole stress and rest transmural myocardial perfusion ratio evaluation by 64 detector-row computed tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2011;5(6):443–8. DOI: 10.1016/j.jcct.2011.10.012
36. Ko BS, Cameron JD, Leung M, Meredith IT, Leong DP, Antonis PR et al. Combined CT Coronary Angiography and Stress Myocardial Perfusion Imaging for Hemodynamically Significant Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: a comparison with fractional flow reserve. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(11):1097–111. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.004
37. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Larado AC et al. Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging With 320-Row Detector Computed Tomography Accurately Detects Myocardial Ischemia in Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):333–40. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969303
38. Nasir A, Ko BS, Leung MC, Antonis PR, Nandurkar D, Wong DT et al. Diagnostic accuracy of combined coronary angiography and adenosine stress myocardial perfusion imaging using 320-detector computed tomography: pilot study. *European Radiology*. 2013;23(7):1812–21. DOI: 10.1007/s00330-013-2788-z
39. Magalhães TA, Kishi S, George RT, Arbab-Zadeh A, Vavere AL, Cox C et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis – The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(5):438–45. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.004
40. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M et al. Diagnostic Performance of Combined Noninvasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320-MDCT: The CT Angiography and Perfusion Methods of the CORE320 Multicenter Multinational Diagnostic Study. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(4):829–37. DOI: 10.2214/AJR.10.5689
41. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K, Blankstein R, Ghoshhajra BB, Budoff MJ et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(2):103–112.e2. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.01.002
42. Søgaard MH, Kofoed KF, Linde JJ, George RT, Rochitte CE, Feuchtner G et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(6):450–7. DOI: 10.1016/j.jcct.2016.09.003
43. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, Habets J, de Jong PA, Nagel E et al. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging Compared to Invasive Coronary Angiography With Fractional Flow Reserve Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(1):e002666. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002666
44. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G et al. Stress Computed Tomography Perfusion Versus Fractional Flow Reserve CT Derived in Suspected Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(8):1487–97. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.023
45. Ruzsics B, Schwarz F, Schoepf UJ, Lee YS, Bastarrika G, Chiaramida SA et al. Comparison of Dual-Energy Computed Tomography of the Heart With Single Photon Emission Computed Tomography for Assessment of Coronary Artery Stenosis and of the Myo-

- cardial Blood Supply. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(3):318–26. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.051
46. Ko SM, Choi JW, Song MG, Shin JK, Chee HK, Chung HW et al. Myocardial perfusion imaging using adenosine-induced stress dual-energy computed tomography of the heart: comparison with cardiac magnetic resonance imaging and conventional coronary angiography. *European Radiology*. 2011;21(1):26–35. DOI: 10.1007/s00330-010-1897-1
47. Ko SM, Choi JW, Hwang HK, Song MG, Shin JK, Chee HK. Diagnostic Performance of Combined Noninvasive Anatomic and Functional Assessment With Dual-Source CT and Adenosine-Induced Stress Dual-Energy CT for Detection of Significant Coronary Stenosis. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(3):512–20. DOI: 10.2214/AJR.11.7029
48. De Cecco CN, Harris BS, Schoepf UJ, Silverman JR, McWhite CB, Krazinski AW et al. Incremental Value of Pharmacological Stress Cardiac Dual-Energy CT Over Coronary CT Angiography Alone for the Assessment of Coronary Artery Disease in a High-Risk Population. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(1):W70–7. DOI: 10.2214/AJR.13.11772
49. Kim SM, Chang S-A, Shin W, Choe YH. Dual-Energy CT Perfusion During Pharmacologic Stress for the Assessment of Myocardial Perfusion Defects Using a Second-Generation Dual-Source CT: A Comparison With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2014;38(1):44–52. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182a77626
50. Ko SM, Park JH, Hwang HK, Song MG. Direct comparison of stress- and rest-dual-energy computed tomography for detection of myocardial perfusion defect. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(S1):41–53. DOI: 10.1007/s10554-014-0410-3
51. Ko SM, Song IY, Hwang HK, Shin JK. Stress Dual-Energy Computed Tomography-Myocardial Perfusion Imaging to Identify Coronary Artery Stenoses Causing Ischemia: A Direct Comparison between Invasive Coronary Angiography and Cardiac Magnetic Resonance-Myocardial Perfusion Imaging. *Cardiovascular Imaging Asia*. 2017;1(2):99–109. DOI: 10.22468/cvia.2016.00052
52. Mahnken AH, Klotz E, Pietsch H, Schmidt B, Allmendinger T, Haberland U et al. Quantitative Whole Heart Stress Perfusion CT Imaging as Noninvasive Assessment of Hemodynamics in Coronary Artery Stenosis: Preliminary Animal Experience. *Investigative Radiology*. 2010;45(6):298–305. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181dfa3cf
53. Bastarrika G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA, Kang DK, Rowe GW, Schoepf UJ. Adenosine-Stress Dynamic Myocardial CT Perfusion Imaging: Initial Clinical Experience. *Investigative Radiology*. 2010;45(6):306–13. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181dfa2f2
54. Ho K-T, Chua K-C, Klotz E, Panknin C. Stress and Rest Dynamic Myocardial Perfusion Imaging by Evaluation of Complete Time-Attenuation Curves With Dual-Source CT. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(8):811–20. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.05.009
55. Meinel FG, Ebersberger U, Schoepf UJ, Lo GG, Choe YH, Wang Y et al. Global Quantification of Left Ventricular Myocardial Perfusion at Dynamic CT: Feasibility in a Multicenter Patient Population. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(2):W174–80. DOI: 10.2214/AJR.13.12328
56. Wichmann JL, Meinel FG, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Muscogiuri G, Cannaò PM et al. Semiautomated Global Quantification of Left Ventricular Myocardial Perfusion at Stress Dynamic CT: diagnostic accuracy for detection of territorial myocardial perfusion deficits compared to visual assessment. *Academic Radiology*. 2016;23(4):429–37. DOI: 10.1016/j.acra.2015.12.005
57. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T et al. Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(11):1625–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.010
58. Li Y, Yu M, Dai X, Lu Z, Shen C, Wang Y et al. Detection of Hemodynamically Significant Coronary Stenosis: CT Myocardial Perfusion versus Machine Learning CT Fractional Flow Reserve. *Radiology*. 2019;293(2):305–14. DOI: 10.1148/radiol.2019190098